

PROTOKÓŁ NR 3/2013
Z POSIEDZENIA KOMISJI DS. PRODUKTÓW LECZNICZYCH
W DNIU 16 maja 2013 r.

Porządek obrad posiedzenia:

1. Otwarcie posiedzenia i zatwierdzenie protokołu z dnia 28 marca 2013 r.
2. Przyjęcie porządku obrad i wolne wnioski.
3. Sprawy organizacyjne.
4. Opinia dotycząca zmiany kategorii dostępności produktu leczniczego z Rp na OTC:

- [REDAKTOWANE] tabletki

Podmiot odpowiedzialny: [REDAKTOWANE]

Znak sprawy: [REDAKTOWANE]

Referują: 1. dr n. med. Janusz Szyndler

2. prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz

5. Zaakceptowanie wskazań produktu leczniczego Aldactone jako podstawy wskazań dla produktów:

- [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE]

Podmiot odpowiedzialny: [REDAKTOWANE]

Znak sprawy: [REDAKTOWANE]

Referują: 1. dr n. med. Wojciech Matuszewicz

2. prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek

6. Opinia czy niżej wymienione produkty mogą być stosowane u noworodków i niemowląt, czy ich działanie jest przedłużone do 24 godzin, czy są to produkty autosterylne.

[REDAKTOWANE]
Podmiot odpowiedzialny: [REDAKTOWANE]

Znak sprawy: -

Referują: 1. dr n. med. Maciej Jędrasik

2. prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz

7. Analiza aspektów bezpieczeństwa stosowania bez recepty (kategoria dostępności: OTC) następujących grup leków:

- niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)

Referują: 1. dr n. med. Maciej Jędrasik

2. prof. dr n. med. Andrzej Langner

- preparatów klotrimazolu

Referują: 1. prof. dr n. med. Andrzej Langner

2. dr n. med. Maciej Jędrasik

- leków z grupy inhibitorów pompy protonowej

Referują: 1. prof. Piotr Fiedor

2. dr n. med. Wojciech Matuszewicz

- produktu leczniczego uroFuraginum

Referujq: 1. prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek

2. dr n. med. Wojciech Matuszewicz

Obecni na posiedzeniu członkowie Komisji ds. Produktów Leczniczych:

1. prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek
2. prof. Piotr Fiedor
3. dr n. med. Maciej Jędrasik
4. dr n. med. Wojciech Matuszewicz
5. dr n. med. Janusz Szyndler
6. prof. dr n. med. Andrzej Langner
7. prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz

Obecni na posiedzeniu zaproszeni eksperci:

Nie dotyczy

Obecni na posiedzeniu pracownicy Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Marcin Kołakowski – Wiceprezes ds. Produktów Leczniczych

Piotr Waniewski – Departament Prawny/członek Zespołu Radców Prawnych

Anna Cieřlik – Dyrektor Departamentu Oceny Dokumentacji Produktów Leczniczych

Marcin Lipowski – Naczelnik Wydziału Oceny Dokumentacji Klinicznej

Agnieszka Barcikowska – Zastępcza Dyrektora Departamentu Zmian Porejestracyjnych i Rerejestracji Produktów Leczniczych

Katarzyna Żywiec – Naczelnik Wydziału Importu Równoległego

Katarzyna Kazmierczak – Wydział Zmian Porejestracyjnych Produktów Leczniczych w Procedurze Narodowej (obecna na części posiedzenia, do pkt 5 włącznie)

Magdalena Połosak – Departament Zmian Porejestracyjnych i Rerejestracji Produktów leczniczych w Procedurze Narodowej (obecna na części posiedzenia, do pkt 5 włącznie)

Omówienie przebiegu posiedzenia:

Ad. 1,2,3

Pan prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek poinformował zebranych o spodziewanym spóźnieniu Pana prof. dr hab. n. med. Dariusza Jurkiewicza i zaproponował rozpoczęcie obrad Komisji PL. Po otwarciu posiedzenia i powitaniu zebranych przewodniczący przeszedł do pkt 1 obrad tj. zatwierdzenia protokołu z dnia 28 marca 2013 r. Zebrani członkowie Komisji PL nie mieli uwag do protokołu i został on jednomyślnie zatwierdzony. Następnie przewodniczący zapytał czy są wolne wnioski dotyczące spraw poza porządkiem obrad, które by chciano omówić na tym posiedzeniu.

Pan prof. Piotr Fiedor zabrał głos i nawiązał do już kiedyś poruszanej kwestii powołania sekcji działających przy Komisji PL, które zawierałaby m.in. członków z GIF, GIS i innych instytucji. Zespół taki świadczyłby usługi dla Komisji z zakresu „hospital exemption” związanego z eksperymentami medycznymi, które są wykonywane na terenie Polski i nie są monitorowane. Obecnie istnieje potrzeba współpracy z Ministrem Nauki w zakresie analizy

projektów finansowanych z grantów naukowych w sektorze medycznym. Zespół rozpatrywałby sprawy a Komisja PL zajmowałaby swoje stanowisko. Podsumowując, przewodniczący zaproponował wystosowanie wniosku o utworzenie takiego zespołu do Prezesa Urzędu. Za wystąpieniem z takim wnioskiem opowiedzieli się wszyscy obecni członkowie Komisji PL.

Zgłoszono wolny wniosek do Prezesa Urzędu o utworzenie grupy eksperckiej ds. terapii zaawansowanych działającej przy Komisji PL. Za powołaniem takiego zespołu opowiedzieli się wszyscy obecni.

Ostateczna treść uchwały zostanie sformułowana na kolejnym posiedzeniu Komisji PL po uzgodnieniu zakresu kompetencji powoływanego zespołu.

Następnie Pan Wiceprezes Marcin Kołakowski powitał zebranych i przypomniał temat Almanachu, o którego ewentualną rekomendację zwracał się wcześniej.

Prof. Piotr Fiedor poparł pomysł i stwierdził, że czasopismo Almanach powinno zawierać zmiany dostępne na stronach EMA, zebrane i opublikowane po polsku, a także opracowania Komisji PL dotyczące grup produktów leczniczych, np. takich, które będą przedmiotem obrad dzisiejszego posiedzenia. Czasopismo to byłoby forum do dyskusji naukowych z innymi podmiotami i zastąpiłoby pisma i listy do ministra zdrowia.

Ad. 4

W związku z nieobecnością prof. dr hab. n. med. Dariusza Jurkiewicza (jednego z referujących) i spodziewanym jego spóźnieniem, przewodniczący zaproponował przejście do kolejnego punktu porządku obrad – sprawy [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE].

Ad. 5

Referujący Pan dr n. med. Wojciech Matuszewicz przedstawił pokrótce sprawę. Podmiot odpowiedzialny [REDAKTOWANE] złożył wniosek o dokonanie zmiany wskazań produktów leczniczych [REDAKTOWANE], tabletki, 25 mg i 100 mg oraz [REDAKTOWANE], kapsułki twarde, 50 mg i 100 mg, zawierających w swoim składzie substancję czynną spironolakton. Zmiana wskazań produktów leczniczych [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] ma na celu zharmonizowanie ich ChPL oraz ulotek do ChPL referencyjnego produktu leczniczego Aldactone, który nie jest dostępny w Polsce. Wnioskodawca zaproponował w ChPL rozbieżne wskazania dla produktów [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE].

Następnie referujący odczytał z ChPL wskazania do stosowania produktu leczniczego [REDAKTOWANE] (niewydolność serca; marskość wątroby z wodobrzuszem i obrzękiem; wodobrzusze w przebiegu nowotworu złośliwego; zespół nerczycowy; diagnostyka i leczenie pierwotnego hiperaldosteronizmu; nadciśnienie tętnicze samoistne u pacjentów, u których inne leki przeciwnadciśnieniowe są nieskuteczne lub przeciwwskazane; zapobieganie wystąpieniu hipokaliemii u pacjentów przyjmujących glikozydy naparstnicy, gdy inne leki zapobiegające hipokaliemii są nieskuteczne lub przeciwwskazane). Podsumowując stwierdził, że niektóre z opisanych wskazań takie jak niewydolność serca i zapobieganie hipokaliemii u pacjentów przyjmujących glikozydy są archaiczne. Poza tym [REDAKTOWANE] nie jest także lekiem typowo przeciwnadciśnieniowym.

Następnie zostały przedstawione wskazania produktu leczniczego [REDAKTOWANE] określone w ChPL (zastoinowa niewydolność serca [która jest podstawowym wskazaniem dla spironolaktonu]; marskość wątroby z wodobrzuszem i obrzękiem; wodobrzusze w przebiegu

nowotworu złośliwego; zespół nerczycowy; diagnostyka i leczenie pierwotnego hiperaldosteronizmu) oraz wskazania z ChPL referencyjnego produktu Aldactone, dopuszczonego do obrotu w Wielkiej Brytanii (zastoinowa niewydolność serca; marskość wątroby z wodobrzuszem i obrzękiem; wodobrzusze w przebiegu nowotworu złośliwego; zespół nerczycowy; diagnostyka i leczenie pierwotnego hiperaldosteronizmu).

Pięć wskazań z ChPL Aldactone jest ściśle udokumentowanych dla spironolaktonu. W latach 90-tych zostały przeprowadzone badania porównawcze z placebo (badanie śmiertelności pacjentów z zastoinową niewydolnością serca) na grupie ponad 1500 osób, które po 1,5 roku wykazały, że spironolakton ewidentnie przedłuża życie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. Referujący postawił wniosek, że jego zdaniem wskazania w ChPL [REDACTED] i ChPL [REDACTED] powinny być zharmonizowane i zawierać wyłącznie te wskazania, które są zarejestrowane dla produktu leczniczego referencyjnego Aldactone. Wskazania obu produktów powinny zostać zmienione i dostosowane do wskazań produktu leczniczego Aldactone.

Po krótkim omówieniu mechanizmu działania i udokumentowanych wskazań substancji czynnej spironolakton, przewodniczący poddał pod głosowanie wnioski o przyjęcie wskazań z ChPL Aldactone jako podstawy wskazań dla produktów leczniczych [REDACTED] i [REDACTED].

Dr Anna Cieślik wystąpiła do Komisji PL z prośbą o sformułowanie uzasadnienia do zmiany wskazań produktów leczniczych [REDACTED] i [REDACTED] na gruncie bezpieczeństwa, która byłaby przeprowadzona z urzędu na podstawie art. 24 ustawy Prawo farmaceutyczne, ponieważ w innym przypadku trudno będzie przeprowadzić taką zmianę.

W odpowiedzi prof. Piotr Fiedor wskazał, że jest to wniosek Komisji PL o zmianę wskazań produktów [REDACTED] i [REDACTED]. Dr Matuszewicz dodał, że umieszczenie wskazań w obecnej ChPL, na które nie ma potwierdzenia w odpowiednich badaniach jest błędem. Błędem jest zapisanie w ChPL, że wskazaniem do stosowania [REDACTED] jest nadciśnienie tętnicze samoistne u pacjentów, u których inne leki przeciwnadciśnieniowe są nieskuteczne lub przeciwwskazane, ponieważ nie ma na to żadnych dowodów. Jest to błąd w sztuce. Wskazanie do stosowania u pacjentów przyjmujących preparaty naporstnicy jest dzisiaj właściwie bez znaczenia. Późniejsze badania wskazywały, że preparaty naporstnicy skracają życie i obecnie ograniczenie wskazań naporstnicy jest dosyć istotne. Twórcy ChPL dla Aldactone mieli zapewne tego świadomość. Poza tym przy niewydolności serca powinno być dodane określenie „zastoinowa”, ponieważ sugeruje to mechanizm działania, nie tylko jako lek moczopędny, ale też przeciw hiperaldosteronizmowi.

W przeciwnym razie podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić badania na potwierdzenie skuteczności spironolaktonu w leczeniu nadciśnienia.

Głosowanie nad wnioskiem:

Wskazania produktu leczniczego Aldactone można zaakceptować jako podstawę wskazań dla produktów leczniczych [REDACTED], tabletki, 25 mg i 100 mg oraz [REDACTED], kapsułki twarde, 50 mg i 100 mg.

Głosy za: 7

Głosy przeciw: 0

Wstrzymał się: 0

Następnie przewodniczący zaproponował przejście do pierwszego punktu obrad, dotyczącego zmiany kategorii dostępności produktu leczniczego ██████████ z Rp na OTC.

Ad. 4

Kolejną sprawę zreferował dr n. med. Janusz Szyndler.

Podmiot odpowiedzialny ██████████ wystąpił z wnioskiem o zmianę kategorii dostępności z Rp na OTC produktu leczniczego ██████████, tabletki, 5 mg. Uzasadnieniem do dokonania zmiany jest analiza danych klinicznych i przedklinicznych wskazujących na wysokie bezpieczeństwo stosowania produktu, jednak mało mówiących o skuteczności produktu. Winpocetyna jest alkaloidem stosowanym od wielu lat, który tradycyjnie był stosowany jako produkt wspomagający krążenie mózgowe. Obecnie produkt leczniczy ma zastosowanie marginalne i nieznane są badania o wysokiej jakości potwierdzające jego skuteczność. Dostępne są małe badania, które wskazują na korzystny wpływ winpocetyny w zaburzeniach neurologicznych. Wydział Oceny Dokumentacji Klinicznej stoi na stanowisku, że wnioskowana zmiana jest niezasadna, ponieważ zaproponowane wskazania dotyczą schorzeń które nie mogą być diagnozowane samodzielnie przez pacjenta, a co więcej nie mogą być przez niego różnicowane na takie, które tylko wymagałyby podawania omawianego leku, i takie, które wymagałyby innego postępowania diagnostycznego lub innej farmakoterapii. Następnie referujący przytoczył zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny wskazania do stosowania leku - zaburzenia krążenia mózgowego takie jak: zaburzenia pamięci, obniżenie sprawności intelektualnej; łagodzenie objawów neurologicznych zaburzeń krążenia mózgowego takich jak bóle i zawroty głowy; leczenie zaburzeń słuchu wynikających z zaburzeń przepływu krwi (np. szumy uszne); leczenie zaburzeń wzroku wynikających z chorób krążeniowych naczyń i siatkówki.

Po uwagach ze strony Urzędu Rejestracji podmiot odpowiedzialny zmodyfikował ww. wskazania do następujących przypadków: zaburzenia pamięci, obniżenie sprawności intelektualnej, niezdolność do ruchów, zawroty i bóle głowy, wspomagająco w terapii zaburzeń wzroku oraz słuchu połączone z szumem w uchu i zawrotami głowy.

Dostępna dokumentacja rzeczywiście wskazuje, że lek w stosowanych dawkach jest bezpieczny i doniesienia o niepożądanych zdarzeniach są bardzo skromne, o ile jakieś się zdarzają. Zasadniczym problemem w tej sprawie jest jednak to co podnosi Wydział Oceny Dokumentacji Klinicznej, czyli problem wskazań. Referujący podziela stanowisko Wydziału, ponieważ pacjent nie jest w stanie zdiagnozować sobie przyczyn niezdolności do ruchu, zaburzeń pamięci, wzroku lub słuchu, a stosowanie przez niego tych środków dostępnych w sprzedaży odręcznej może opóźnić postawienie prawidłowego rozpoznania i wdrożenie odpowiedniego leczenia. W związku z tym winpocetyna w dalszym ciągu powinna mieć kategorię dostępności Rp. Referujący dodał, że w USA preparaty zawierające winpocetynę dostępne są jako suplementy diety. Natomiast w krajach UE, które mają zarejestrowaną winpocetynę, są to produkty lecznicze dopuszczone do obrotu z kategorią dostępności Rp.

Członkowie Komisji PL zgodzili się z zaprezentowanym stanowiskiem.

Pan dr n. med. Janusz Szyndler dodał, że wszystkie tego typu produkty są wydawane z przepisu lekarza, a po za tym istnieje wątpliwość czy tego typu wskazania w ogóle mogłyby być diagnozowane samodzielnie przez pacjenta.

Prof. Jurkiewicz dodał, że lek może być bezpieczny, ale pacjent powinien być diagnozowany przez lekarza, ponieważ objawy mogą sugerować groźne choroby.

Dr Szyndler podsumował, że zasadniczo należy rozważyć czy wskazania są możliwe do samodzielnej diagnostyki dla pacjenta oraz czy dopuszczenie do obrotu omawianego

produktu z kategorią dostępności OTC poprawi pacjentowi dostęp do leczenia i leku, i poprawi jego standardy funkcjonowania.

Prof. Fiedor zauważył, że ograniczone wskazania nadal pozostają wskazaniem, których pacjent sam nie rozpozna, i które wymagają diagnostyki.

Dr Szyndler dodał, że początkowo zaproponowane wskazania jak zaburzenia pamięci, obniżenie sprawności intelektualnej, zawroty i bóle głowy, nieźborność ruchu, są książkowymi objawami guza mózgu. Dlatego jest potrzebny lekarz, który może stwierdzić czy wspomagające działanie tego środka będzie korzystne u pacjenta, mając pełny obraz stanu klinicznego.

Odbyło się głosowanie nad wnioskiem:

Aktualnie prezentowane wskazania kliniczne produktu leczniczego [REDAKTOWANE] nie stwarzają możliwości samodzielnego przyjmowania produktu przez pacjenta, a tym samym są nieadekwatne dla produktu z kategorią dostępności OTC.

Głosy za: 7

Głosy przeciw: 0

Wstrzymał się: 0

Ad. 6

Pan dr n. med. Maciej Jędrasik przedstawił pokrótce produkty lecznicze [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE]. Zaznaczył, że zabarwienie produktu ma na celu zaznaczenie pola operacyjnego, tak aby uwidocznione było umyte pole do operacji. Bezbarwny produkt jest stosowany m.in. do odkażania rąk i skóry przed iniekcjami. Preparat został opracowany w latach 80.; w Polsce zarejestrowany od 1994 r. Dawniej zużycie tych preparatów było bardzo duże z uwagi, na brak innych skutecznych środków w tamtych czasach. Następnie referujący nakreślił podstawy zaistniałej sprawy, jako konfliktu pomiędzy dwoma podmiotami wytwarzającymi produkty do dezynfekcji. Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego omawianych produktów leczniczych [REDAKTOWANE] zamieścił w materiałach reklamowych informacje o tym, że produkty [REDAKTOWANE] mogą być stosowane u noworodków i niemowląt, mają przedłużone działanie do 24 godzin oraz są autosterylne. Spór dotyczy kancelarii prawnych, z których jedna, reprezentująca firmę konkurencyjną, zgłasza, że te niewłaściwe informacje były przyczyną wygrania przetargów przez podmiot odpowiedzialny. Referujący stwierdził, że preparaty [REDAKTOWANE] są lekami historycznymi. Był skuteczny w tamtych czasach, przeszedł wszystkie wówczas wymagane badania, w tym zachowanie się preparatu pod folią samoprzylepną. Problemem jest to, czy są badania, które potwierdzają, że produkty zachowują skuteczność przez 24 godziny. Z dostępnej literatury wynika, że takie badania w latach 80. były wykonywane. Nie było natomiast wykonywanych badań w nowszych warunkach, działania do 24 godzin pod folią, podobnie jak nie było wykonywanych badań u niemowląt i noworodków, zatem podmiot odpowiedzialny nie przedstawiał ich w ChPL. Również informacje o autosterylności produktu [REDAKTOWANE] w ChPL w 2009 r. nie były podane. Autosterylność oznacza, że po przypadkowym dostaniu się do preparatu np. skażonego materiału, preparat zachowuje swoje zdolności dezynfekcyjne i jest nadal skuteczny. Chodzi głównie o przetrwalniki. Dodatkem, który ma powoduje, że produkty są autosterylne jest nadtlenek wodoru, obecny również w preparatach [REDAKTOWANE], co jest podane w ChPL. Na podstawie tego, że produkt zawiera nadtlenek wodoru, można uznać, że produkt jest autosterylny. Trudno jednak odpowiedzieć na pytanie czy produkt może być stosowany u noworodków i niemowląt.

Według opinii referującego preparaty [REDAKTOWANE] nie są obecnie stosowane; zastąpiono je innymi nowszymi preparatami. W praktyce wśród chirurgów dziecięcych preparat nie jest obecnie stosowany. Kwestia stosowania produktu u dzieci powinna być skierowana do komisji pediatrycznej, ponieważ nie ma badań w tym kierunku. Poza tym podstawą barwników wchodzących w skład środków dezynfekcyjnych są preparaty jodowe, z których ze względu na ich toksyczność i nadwrażliwość wycofuje się. Tego typu preparaty tym bardziej nie powinny być stosowane u niemowląt, szczególnie że są stosowane na dużą powierzchnię ciała.

Pan wiceprezes Marcin Kołakowski uzupełnił, że sprawa dotyczy kompetencji GIF w zakresie reklamy produktów leczniczych. Ponadto brak jasnych wskazań do stosowania u noworodków i niemowląt w ChPL oznacza, że preparat nie jest przeznaczony dla takiej grupy pacjentów. W tej kwestii poprosił o opinię prawnika.

Pan Piotr Waniewski zajął stanowisko, że zgodnie z rozporządzeniem z 2009 r. w sprawie wymagań dotyczących ulotki i oznakowania opakowań, ulotka powinna zawierać grupę docelową i wskazania, że produkt może być stosowany u dzieci. Jeśli ulotka nie zawiera takich informacji, to jest to ulotka wadliwa. W opinii pana Piotra Waniewskiego, jeśli dla produkt leczniczego nie ma bezpośrednich wskazań czy można stosować u dzieci czy nie, to produkt taki nie może być stosowany u dzieci.

Wniosek Pana dr n. med. Macieja Jędrasika jest taki, że pytanie o możliwość stosowania omawianych preparatów u noworodków i niemowląt powinno być skierowane do Komisji pediatrycznej.

Dalej nastąpiła krótka wymiana zdań na temat środków dezynfekcyjnych i ich stosowania.

Po przeprowadzeniu powyższej dyskusji, przewodniczący sformułował stanowisko Komisji PL, że:

Brak jest podstaw do uznania, że produkty lecznicze [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] mogą być stosowane u noworodków i niemowląt. Brak jest zapisów w Charakterystyce Produktu Leczniczego świadczących, że produkt zachowuje działanie do 24 godzin. Można uznać, że produkty lecznicze [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] są autosterylne.

Głosy za: 7

Głosy przeciw: 0

Wstrzymał się: 0

Ad. 7

Pierwszy produkt leczniczy uroFuraginum został przedstawiony przez pana prof. dr. hab. n. farm. Aleksandra Mazurka, w związku z kierowanymi do Ministra Zdrowia przez Panią prof. dr hab. n. med. W. Hryniewicz pismami kwestionującymi zasadność dopuszczenia do stosowania bez recepty leku uroFuraginum. W pismach tych były podnoszone dwa podstawowe zarzuty. Pierwszy dotyczył narastającej oporności drobnoustrojów w przypadku dopuszczenia do obrotu produktu z kategorią dostępności OTC, drugi odnosił się do występowania działań niepożądanych. Przewodniczący odwołał się do publikacji naukowych w literaturze fachowej* i stwierdził, że powstawanie oporności na furaginę wśród bakterii nie znajduje uzasadnienia w faktach naukowych. Podobieństwo strukturalne związków pochodnych nitrofuranu (szczególnie nitrofurantoiny i furaginy) powoduje, że brak jest powstawania oporności na wszystkie leki z tej grupy. Wskazania oraz schemat dawkowania

furaginy dostępnej OTC są takie same jak leku dostępnego na receptę, przez co nie ma zagrożenia braku skuteczności leku OTC. Wskazaniem do stosowania leku podanym w ChPL są zakażenia dolnych dróg moczowych. Jest to ściśle określone wskazanie, które pacjent może samodzielnie zdiagnozować. Ulotka dla pacjenta zawiera wszystkie niezbędne informacje dotyczące okresu stosowania i kontynuacji leczenia. Wszystkie wymogi obowiązującej ustawy, rozporządzenia i prawa unijnego zostały spełnione przy dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego bez recepty.

Zakażenia dolnych dróg moczowych są często nawracającą dolegliwością, dotykającą zwykle kobiet, tak więc pacjent zna objawy choroby i może ją samodzielnie rozpoznać. Pacjent odnosi korzyści poprzez szybki dostęp do leku, szybkie rozpoczęcie kuracji, zahamowanie postępu choroby i zapobieganie powikłaniom. Ponadto furagina jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu zakażeń dolnych dróg moczowych, przepisywanym przez lekarzy na podstawie wywiadu z pacjentem, przed wykonaniem antybiogramu. Furagina jest substancją o ugruntowanym zastosowaniu medycznym, którego bezpieczeństwo zostało potwierdzone i nie są wymagane dalsze badania. Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji nie stwierdził żadnych zgłoszeń dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku uroFuraginum. Poza tym stosowanie furaginy dostępnej bez przepisu lekarza zmniejsza stosowanie antybiotyków w zakażeniach dróg moczowych. Jeśli chodzi o ryzyko wystąpienia pośrednich działań niepożądanych jako wynik maskowania objawów niezdiagnozowanych, to ulotka zawiera zalecenie zgłoszenia się do lekarza, jeśli lek nie jest skuteczny w ciągu 7 dni stosowania. Szerokie dane przeglądowe pokazują, że lekooporność się nie wytwarza. Stosowanie furaginy w takim wymiarze jako leku bez przepisu lekarza zmniejsza stosowania wszystkich antybiotyków, których jednym ze wskazań jest zakażenie dróg moczowych, co byłoby niewątpliwie zjawiskiem pozytywnym. Dodał także, że na rynku znajdują się także leki pochodzenia roślinnego stosowane w chorobach dróg moczowych jak Urosan, Urosept, Nefrosept, które mają szerszy zakres wskazań niż furagina.

Pan prof. Piotr Fiedor podsumował, że decyzja dopuszczenia produktu leczniczego z kategorią dostępności OTC była uzasadniona i nie ma przesłanek naukowych czy klinicznych, które pozwalałyby tę decyzję kwestionować. Wysunął także propozycję, żeby tego typu postulaty w przyszłości były weryfikowane w następujący sposób: zainteresowany podmiot referowałby problematykę przed Komisją PL celem ustalenia wspólnego stanowiska, które byłoby następnie publikowane w Almanachu. W omawianym przypadku brak jest uzasadnienia i udokumentowania stanowiska Pani prof. Walerii Hryniewicz, aby zgłosić produkt do procedury referralowej celem ujednoczenia wskazań. Ponadto dodał, że furagina jest produktem bezpiecznym o korzystnej kinetyce, ponieważ jest w całości wydalana przez nerki i przewód pokarmowy. Biorąc pod uwagę brak dowodów na rozwoju lekooporności na furaginę, a doniesienia kazuistycznych przypadków pozostają bez znaczenia dla korzystnego stosunku korzyść-ryzyko, furagina jest uznana za bezpieczny produkt leczniczy. Na chwilę obecną nie ma jakichkolwiek przesłanek, które wpłynęłyby na zmianę tego stanowiska.

Przewodniczący podsumował, że decyzja dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego zawierającego furaginę z kategorią dostępności OTC jest uzasadniona i że nie ma przesłanek, które uzasadniałyby zmianę tej kategorii.

Przewodniczący poddał pod głosowanie następującą treść uchwały:

Furagina jest produktem leczniczym bezpiecznym i nie ma obecnie jakichkolwiek przesłanek żeby kwestionować decyzję o dopuszczeniu do obrotu leku uroFuraginum z kategorią dostępności OTC.

Głosy za: 7

Głosy przeciw: 0

Wstrzymał się: 0

* Piśmiennictwo:

1. S.I. Scherischorina, B.A. Shenderov, Tg. Sionskaya, Elimination of drug resistance of staphylococci by treatment with 5-nitrofurantoin derivative, *Bulletin of Experimental biology and medicine*, 71 (1) 48-50, 1972
2. G.G. Zhanel, J.A. Karlovsky, B. Schwartz, S.B. Jensen, D.J. Hoban, Mecillinam study compared to ampicillin, trimethoprim/sulfamethoxazole, ciprofloxacin and nitrofurantoin against urinary tract isolates of gram-negative bacilli, *Chemotherapy* 44(60), 391-396, 1998
3. G.G. Zhanel, J.A. Karlovsky, G.K. Harding, A. Carrie, T. Mazulli, D.E. Low, D.J. Hoban, A Canadian national surveillance study of urinary tract isolates from outpatients: comparison of the activities of trimethoprim/sulfamethoxazole, ampicillin, mecillinam, nitrofurantoin and ciprofloxacin. Urinary Isolate Study Group, *Antimicrob. Agents. Chemother.* 44(4), 1089-1092, 2000
4. G.V. Sanchez, R.N. Master, J.A. Karlovsky, J.M. Bordon, In vitro antimicrobial resistance of urinary Escherichia coli isolates among U.S. outpatients from 2000 to 2010, *Antimicrob. Agents. Chemother.* 56(4), 2181-2183, 2012
5. J.A. Karlovsky, L.J. Kelly, C. Thronsberry, M.E. Jones, D.F. Sahn, Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of Escherichia coli from female outpatients in the United States, *Antimicrob. Agents. Chemother.* 46(8), 2540-2545, 2002

Kolejną grupę produktów leczniczych dostępnych bez recepty – inhibitorów pompy protonowej (IPP) omówił Pan prof. Piotr Fiedor. Leki z tej grupy są często stosowane w terapii skojarzonej przez co mogą występować liczne interakcje z innymi lekami na etapie wchłaniania, wiązania z białkami, metabolizmu i wydalania. Są to interakcje m.in. z takimi lekami jak digoksyna, lewotyroksyna, warfaryna, ketokonazol, penicylamina, metotreksat, chinolony, tetracykliny. Mamy różne produkty lecznicze zmniejszające kwasowość treści żołądkowej, są to leki zobojętniające, głównie związki magnezu i glinu, leki antycholinergiczne – antagoniści receptora H₂ i inhibitory pompy protonowej. W tej ostatniej grupie mamy takich przedstawicieli jak omeprazol, pantoprazol i lanzoprazol. Leki z grupy IPP są najczęściej stosowane w następujących przypadkach: wspomagające leczenie w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy, owrzodzenie czynne, zespół Zollingera-Ellisona, eradykacja *H.pylori*, zespół objawów dyspeptycznych oraz refluks żołądkowo-przełykowy, zgaga, a także leczenie skojarzone z lekami z grupy NLPZ. Przeciwwskazaniami są m.in. nadwrażliwość na substancję czynną, ciąża, co jest opisane w ulotce dla pacjenta. Produkty lecznicze takie jak omeprazol, pantoprazol czy lanzoprazol są obecne na rynku od 30 lat i ich bezpieczeństwo zostało potwierdzone. IPP są lekami pierwszego rzutu w leczeniu choroby refluksowej przełyku, choroby wrzodowej i eradykacji *H.pylori*.

Ocena korzyści do ryzyka jest podstawą do rejestracji produktu leczniczego i uzgodnienia czy produkt ma mieć kategorię dostępności OTC czy Rp. IPP posiadają działania uboczne, jak

każdy produkt leczniczy, które występują wtedy, gdy nie są respektowane wskazania kliniczne, które są podstawą do stosowania produktu leczniczego. Ostatnio pojawiły się prace dotyczące wieloletniego stosowania IPP, które wskazują na możliwość wystąpienia działań niepożądanych takich jak złamanie kości, biegunki (jako wynika zakażenia *Clostridium difficile*), zapalenie płuc i polipy żołądka.

W 2009 r. Komisja Europejska wydała decyzję o dopuszczeniu pantoprazolu z kategorią dostępności OTC, a w 2010 r. odnośnie omeprazolu. Decyzja została podjęta w oparciu o badania na olbrzymiej grupie liczącej ponad 700 mln. pacjentów przez okres stosowania ponad 15 lat. Ocena została dokonana na szczeblu unijnym a decyzja podjęta przez Komisję Europejską. Obowiązującą opinią jest ta wyrażona przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u ludzi (CHMP), która oceniła pozytywnie stosunek korzyści do ryzyka IPP jak pantoprazol, omeprazol i lanzoprazol. Dane te są dostępne na stronie internetowej EMA. Zastrzeżenia co do przeprowadzonej oceny można kierować do CHMP. Wykazanie bezpieczeństwa jest kluczowym elementem oceny produktów leczniczych dokonywanych przez EMA i Urząd Rejestracji. Podważanie opinii o bezpieczeństwie produktów leczniczych powinno być poparte rzetelną dokumentacją.

Pan dr Marcin Lipowski dodał, że dopuszczenie do obrotu grupy IPP, takich jak pantoprazol i omeprazol stanowi chyba najlepszy przykład przemyślanego i racjonalnego dopuszczenia do stosowania produktu leczniczego bez recepty. Preparaty rejestrowane kilkanaście lat temu w bardzo szerokich wskazaniach wymagających diagnostyki, które ze względu na swoją skuteczność potwierdzoną klinicznie były bardzo szeroko stosowane, dostarczyły bardzo szerokiego materiału na temat bezpieczeństwa stosowania. CHMP przeanalizował wszystkie dane, zawęził wskazania do stosowania, tak aby było możliwe stosowanie tych preparatów bez recepty, stąd decyzja jest przemyślana i udokumentowana, niepodlegająca jakiegokolwiek dyskusji.

Pan dr n. med. Wojciech Matuszewicz dodał, że on także nie widzi przeszkód w dopuszczeniu preparatów omeprazolu i pantoprazolu do stosowania bez recepty.

Pan wiceprezes Marcin Kołakowski dodał, że od 2008 r. liczba zgłoszeń dotyczących działań niepożądanych była nieznaczna oraz, że ww. działania niepożądane mogą wystąpić przy długotrwałym stosowaniu tych leków, natomiast wskazania podane w ChPL produktów OTC dotyczą krótkiego okresu stosowania.

Przewodniczący poddał pod głosowanie wniosek:

Nie ma jakiegokolwiek argumentów i przesłanek aby kwestionować bezpieczeństwo i możliwość stosowania produktów leczniczych zawierających omeprazol lub pantoprazol z kategorią dostępności OTC.

Głosy za: 7

Głosy przeciw: 0

Wstrzymał się: 0

Następnie grupę leków zawierających klotrimazol omówił prof. dr n. med. Andrzej Langner. Klotrimazol jest jednym z najstarszych preparatów o miejscowym zastosowaniu przeciwgrzybiczym, stosowanym od ponad 30 lat. Klotrimazol ma bardzo szeroki zakres działania grzybobójczego. Z opracowania przygotowanego przez Pana dr Marcina Lipowskiego wynika, że w Polsce dopuszczonych do obrotu z kategorią OTC jest 9

produktów leczniczych zawierających klotrimazol w postaci kremu, proszku i pasty na skórę. Od 2010 r. do Urzędu Rejestracji wpłynęło tylko jedno zgłoszenie działania niepożądanego w postaci zaczerwienienia skóry po zastosowaniu preparatu z klotrimazolem. Nie znane są zatrucia ketokonazolem. Na rynku znajdują się także inne produkty lecznicze przeciwgrzybicze dostępne bez recepty zawierające w swoim składzie ketokonazol czy terbinafinę. Te leki stosowane na skórę gładką, a nie na paznokcie, powinny znaleźć się w grupie produktów leczniczych dostępnych bez recepty. Tylko tam gdzie niezbędne jest mikroskopowe stwierdzenie grzybicy tzn. grzybicy paznokci, tam powinien być utrzymany status produktu leczniczego dostępnego z przepisu lekarza. To nie dotyczy jednak klotrimazolu. Klotrimazol jest jednym z najpopularniejszych przeciwgrzybiczych produktów leczniczych i powinien być na liście leków dostępnych bez recepty dlatego że jest bezpieczny i bardzo skuteczny.

Przewodniczący poddał pod głosowanie wniosek:

Nie ma przesłanek, które uzasadniałyby zmianę kategorii dostępności produktów leczniczych zawierających klotrimazol z OTC na Rp.

Głosy za: 7

Głosy przeciw: 0

Wstrzymał się: 0

Kolejną sprawę zreferował dr n. med. Maciej Jędrasik,. Na początku przedstawił historię stosowania kwasu acetylosalicylowego stosowanego od bardzo dawna jako lek przeciwbólowy, przeciwzapalny i przeciwgorączkowy. Aspiryna ma też działanie niepożądane w postaci działania podrażniającego śluzówkę żołądka i górny odcinek przewodu pokarmowego. Na bazie tego działania niepożądanego 40 lat temu niemiecka firma wprowadziła do obrotu preparat zawierający małe dawki ASA jako leku o działaniu antyagregacyjnym na płytki krwi. W oparciu o przygotowane opracowanie dr M. Lipowskiego dotyczącego NLPZ. NLPZ stanowią bardzo dużą grupę. W Polsce jest wiele produktów zawierających ASA, które wywołuje 3 podstawowe działania niepożądane – skaza krwotoczna, krwawienia z przewodu pokarmowego i błon śluzowych i tzw. astma aspirynowa, w przypadku wystąpienia duszności. Dotyczy to zwykle zastosowania dużych dawek, czasami przekraczających zalecane, czasami w skojarzeniu z innymi preparatami (np. sintrom, preparaty heparyny i mogą wtedy wystąpić zaburzenia krzepnięcia). W Polsce jest mało działań niepożądanych zgłaszanych lekarzom i przez lekarzy. Działań niepożądanych jest znikoma ilość, choć rzeczywiście one występują.

Pan wiceprezes dodał, że wg bazy WHO o działaniach niepożądanych, od 01.01.2008 do 5.05.2013, jest 31843 zgłoszonych działań niepożądanych ASA. Co wprawdzie stanowi dużą liczbę, jednak na tle olbrzymiej grupy użytkowników nie jest to porażająca liczba. Diklofenak – 26 tyś zgłoszeń, naproksen – 32790.

Dr Matuszewicz przedstawił publikację dot. klasyfikacji leków wg ich bezpieczeństwa stosowania. Za najbardziej bezpieczny uznano ibuprofen, potem fenoprofen, kwas acetylosalicylowy, diklofenak, sulindac, następnie naproksen, indometacyna, piroksydam, ketoprofen i azapropozon. W ostatnich latach nastąpił zmiany i ibuprofen oraz naproksen mogą być stosowane u dzieci poniżej 2 r.ż.

Prof. Fiedor podkreślił, że są dwie ważne kwestie jeśli chodzi o bezpieczeństwo tych leków. Pierwszą rzeczą jest stosowanie ich zgodnie ze wskazaniem klinicznymi, żeby nie

przedawkować np. diklofenaku. Jeśli lek jest stosowany zgodnie ze wskazaniami, jest to lek całkowicie bezpieczny i skuteczny, co jest udokumentowane klinicznie. Po drugie należy podnieść wiedzę i świadomość pacjenta i lekarza, poprzez udostępnianie informacji na temat tych leków na stronach internetowych URPL, tak jak ma to miejsce na stronie EMA. I to jest wystarczający argument, żeby ocena korzyści do ryzyka oceniona była pozytywna dla pacjenta. Poprawa warunków życia poprzez zwiększenie dostępu do leczenia, w celu ułatwienia, szczególnie w warunkach polskich służby zdrowia, gdzie apteki są pozamykane, nie ma dostępu do lekarza, dostępu pacjenta do leku. Niektóre produkty powinny być dostępne bez recepty np. na stacjach benzynowych, jak IPP, tak aby potrzebujący pacjent nie mając dostępu do lekarza czy apteki mógł sobie taki lek kupić.

Dr Jędrasik dodał, że odnośnie leków zawierających diklofenak, na szczeblu europejskim toczy się dyskusja, jest on oceniany przez Komitet ds. Oceny Bezpieczeństwa Farmakoterapii, i jest potrzebna aktualizacja danych dotyczących powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego. Z danych przekazanych przez Wydział Oceny Dokumentacji Klinicznej, liczba zgłoszonych działań niepożądanych w stosunku do ilości, która jest stosowana, jest bardzo znikoma.

Ogólne podsumowanie wypowiedzi jest takie, że preparaty zawierające NLPZ powinny posiadać kategorię dostępności OTC.

Dr Matuszewicz dodał, że problemem jest dostępność na rynku kilku preparatów zawierających te same substancje czynne, co prowadzi do tego, że pacjent, często pod wpływem reklamy, zażywa dwa lub więcej preparatów z tą samą substancją czynną.

Prof. Fiedor ponownie podkreślił rolę zwiększania świadomości pacjenta poprzez udostępnienie informacji na stronie Urzędu w celu uniknięcia powyższej sytuacji.

Dr Jędrasik: problemem jest także mieszanie substancji czynnych, co może prowadzić do potęgowania działań niepożądanych.

Przewodniczący poddał pod głosowanie wniosek:

Analiza produktów leczniczych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych wskazuje, że dla omawianej grupy leków może zostać zachowany status leków OTC, jako leków bezpiecznych i skutecznych, pomimo występowania w niektórych przypadkach działań niepożądanych.

Głosy za: 7

Głosy przeciw: 0

Wstrzymał się: 0

Przewodniczący podziękował za udział w dyskusji i zakończył posiedzenie.

*Przewodniczący Komisji ds. Produktów Leczniczych
prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek*